

Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola

Ph.D. program: Gyógyszerkémia, gyógyszerkutató
Programvezető: Prof. Dr. Fülöp Ferenc
Intézet: Gyógyszerkémiai Intézet
Témavezetők: Prof. Dr. Fülöp Ferenc
Dr. Szatmári István

Sas Judit

**Nitrogén tartalmú heterociklusos vegyületek szelektív
N-alkilezése illetve α -arilezése**

Szigorlati Bizottság:

Elnök: Dr. Lázár László
Tagok: Prof. Dr. Dombi György
Dr. Szabó Pál

Bírálati bizottság:

Elnök: Prof. Dr. Hohmann Judit
Opponensek: Prof. Dr. Csámpai Antal
Dr. Frank Éva
Tagok: Dr. Csupor Dezső
Titkár: Dr. Hunyadi Attila

A. ELŐZMÉNYEK ÉS CÉLKITÚZÉSEK

A Mannich-kondenzáció során új C-C kötés keletkezik, így a reakció alkalmazásával számos szekunder és terciér amin előállítása lehetséges, melyek jelentős része bizonyított biológiai aktivitással rendelkezik. Ezen módszerrel szintetizálta a múlt század első felében Mario Betti az 1-(α -aminobenzil)-2-naftolt (Betti bázis). Az eljárás egy módosított Mannich reakciónak (mMR) tekinthető, amely a közelmúltban újra a szintetikus szerves kémia középpontjába került, a lehetséges α -arilezett/*N*-alkilezett termékek arányának vizsgálata révén.

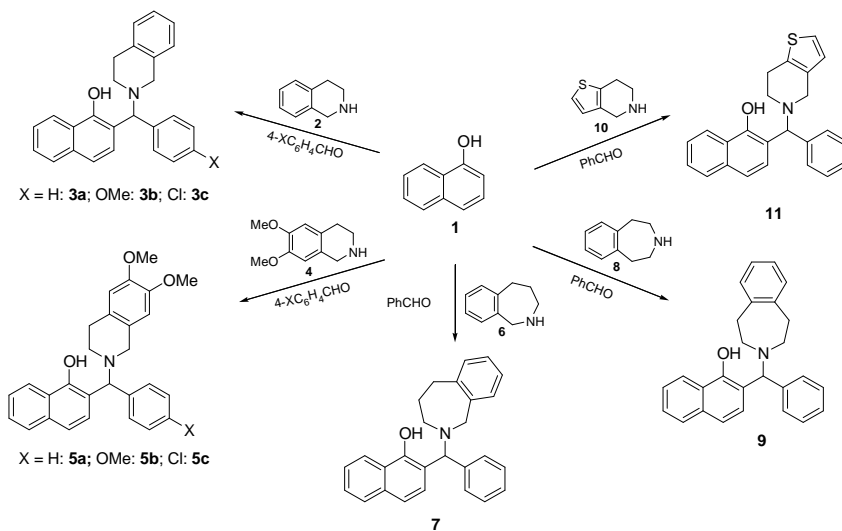
PhD munkám során feladatom volt az 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin, valamint további szekunder amin analógjainak, mint a 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benz[*c*]azepin, a 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-*c*]piridin és a 2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol alkalmazhatóságának vizsgálatát a mMR-ban. A legfrissebb irodalmi utalások rámutattak arra, hogy néhány egyszerű gyűrűs amin a mMR-ban két termék (α -arilezett/*N*-alkilezett) keletkezéséhez vezethet. Ezek alapján, további célunk volt az általunk alkalmazott amin szubsztrátok 1-, illetve 2-naftollal, benzaldehid jelenlétében történő reakciója során párhuzamosan képződő termékek arányának vizsgálata.

Intézetünkben folyó korábbi kutatásokban írták le elsőként az 1-/2-naftol ill. kinolinol/izokinolinol 3,4-dihidroizokinolinnal történő reakcióját, mint *aza*-Friedel-Crafts alkilezést, amely egy elektrongazdag aromás vegyület és egy polározott kettős kötést (C=N) tartalmazó ciklikus amin között játszódik le. PhD munkám során ezen reakciók kibővíthetőségének vizsgálatát terveztük, kiindulási vegyületként további részlegesen telített ciklikus aminokat alkalmazva, mint a 4,6-dihidro-3*H*-benz[*c*]azepint, 6,7-dihidrotieno[2,3-*c*]piridint és a 4,9-dihidro-3*H*- β -karbolint.

További céljaink között szerepelt a módosított *aza*-Friedel-Crafts reakció kiterjeszhetőségének vizsgálata, naftol-származékok helyett indol, illetve indol-2-karbonsav alkalmazása által.

B. EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK

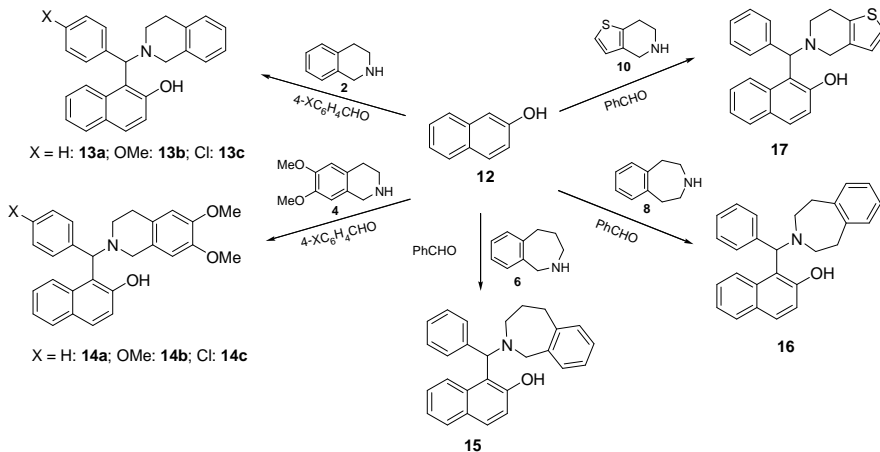
1. Nitrogénen történő szelektív alkilezéssel állítottuk elő a **3a-c**, **5a-c**, **7**, **9**, **11** tercier aminonaftol származékokat. A háromkomponensű reakcióban különböző gyűrűs szekunder aminokat reagáltattunk benzaldehid származékok jelenlétében 1-naftollal oldószermentes körülmények között (1. ábra).



1. ábra

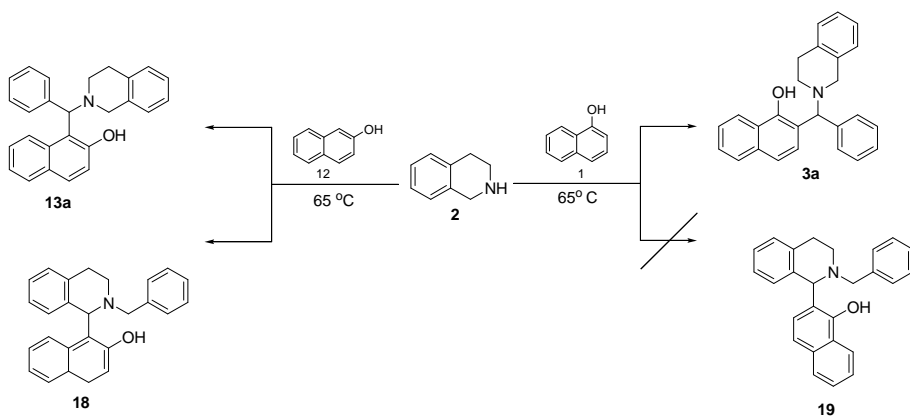
A reakciót kiterjesztettük elektrondús aromás vegyületként a 2-naftolt, gyűrűs aminként pedig az 1,2,3,4-tetrahydroizokinolint, a 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolint, a 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benz[*c*]azepint, a 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benz[*d*]azepint és a 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-*c*]piridint alkalmazva. A szintézis eredményeképpen a **13a-c**, **14a-c**, **15-17** vegyületeket izoláltuk (2. ábra). A reakciók során mikrohullámú energiaközlést alkalmazva rövidebb reakcióidőket és jobb

termeléseket kaptunk. Egyetlen vegyület (**13a**) kivétel volt, ahol a körülmények optimalizálása után is csak közepes termelést tudtunk elérni (46%).



2. ábra

A **13a** vegyület esetében tapasztalt alacsony termelés érték feltételezésünk szerint az *N*-alkilezett/ α -arilezett termékek párhuzamos képződésével magyarázható (3. ábra). Ennek alátámasztása érdekében az 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin, 2-naftol, valamint benzaldehid reakcióját megismételtük 65 °C-on, olajfürdőn történő melegítéssel. A reakciót ¹H-NMR spektroszkópia segítségével követve azt tapasztaltuk, hogy az *N*-alkilezett (**13a**) és α -arilezett (**18**) termékek aránya 4:1 volt a vizsgált reakcióidő alatt (10 h) mindvégig. A reakciót 1-naftollal megismételve a **3a** termék szelektív keletkezését tapasztaltuk (3. ábra). A reakciókat úgy 1-, mint 2-naftollal elvégeztük, benzaldehid jelenlétében, gyűrűs szekunder aminként pedig 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benz[*c*]azepint alkalmazva. A reakcióelegyet megvizsgálva kizárólag az *N*-alkilezett termék keletkezését tapasztaltuk.

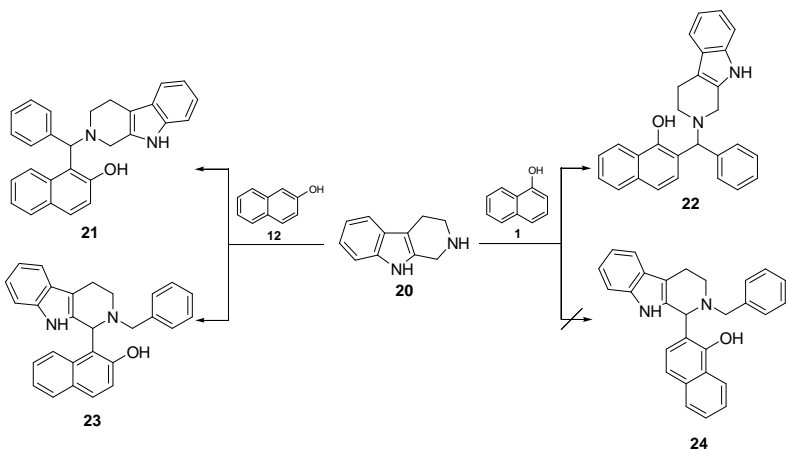


3. ábra

2. A módosított Mannich-reakciót megismételtük 2- illetve 1-naftolból, valamint benzaldehidből kiindulva, szekunder aminként a **20** β -karbolint alkalmazva. A reakció eredményeképpen a 1-((3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-il)(fenil)metil)-2-naftolt (**21**) és 1-((3,4-2-((3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-il)(fenil)metil)-1-naftolt (**22**), mint új, karbolin-vázat tartalmazó vegyületeket izoláltuk (4. ábra).

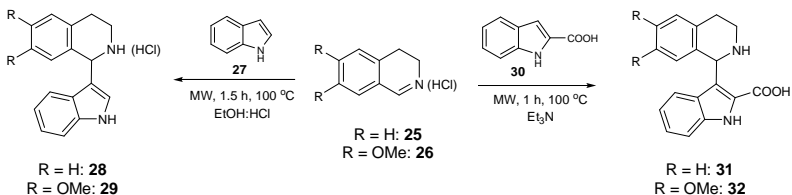
Vizsgálva a lehetséges *N*-alkilezett/ α -arilezett termékek arányát azt tapasztaltuk, hogy a 2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol, benzaldehid és 2-naftol reakciója mindkét termék keletkezését eredményezte (**21**, **23**), arányuk az alkalmazott fűtéstechnikától (olajfürdő, mikrohullámú besugárzás) és reakció hőmérsékletétől függően változott.

Nukleofilként 1-naftolt alkalmazva, a **24** vegyületet nem detektáltuk egyik reakciókörülmény mellett sem (4. ábra).



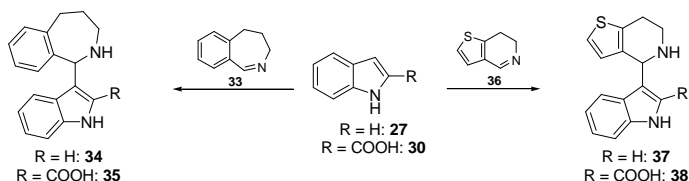
4. ábra

3. 3,4-Dihidroizokinolint ill. 6,7-dimetoxi származékát 1*H*-indollal reagáltatva a 3-(1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-1-il)indolt (**28**) és a 3-(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-1-il)indolt (**29**) állítottuk elő. A reakciót kiterjesztettük indol-2-karbonsavat alkalmazva kiindulási vegyületként, amely új γ -aminósavak előállítását eredményezte (**31**, **32**) (5. ábra). Mikrohullámú reaktorban megismételve a szintéziseket a reakcióidők jelentősen lecsökkentek a termelési értékek pedig javultak.



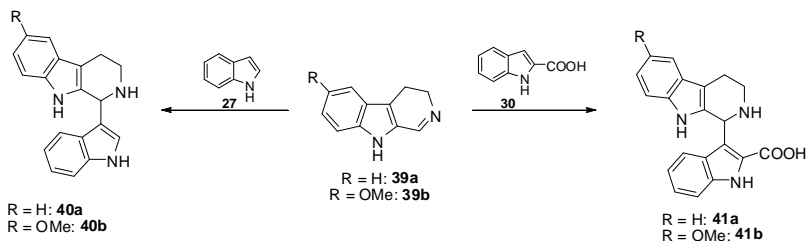
5. ábra

4. Az *aza*-Friedel–Crafts reakció további kiterjeszhetőségét vizsgálva, megismételtük a reakciót, kiindulási gyűrűs vegyületként 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benz[*c*]azepint (**33**) illetve 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-*c*]pidint (**36**), aromás komponensként pedig indolt valamint indol-2-karbonsavat alkalmazva. Minden esetben a mikrohullámú hőközlés jobb termelést eredményezett a várt C-3 szubsztituált indol-származékoknál (**34**, **35**, **37**, **38**) (6. ábra).



6. ábra

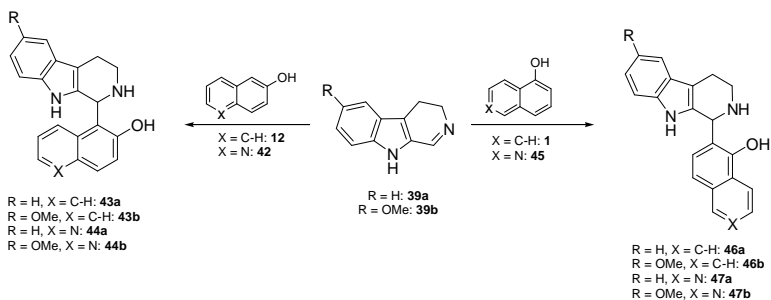
5. A 4,9-dihidro-3*H*- β -karbolint valamint 6-metoxi származékát (katalizátor alkalmazása nélkül) reagáltattuk indollal, így szintetizálva az 1-(1*H*-indol-3-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (**40a**) és az 1-(1*H*-indol-3-il)-6-metoxi-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol (**40b**) vegyületeket. Megismételtük a reakciókat indol-2 karbonsavat alkalmazva kiindulási vegyületként, melynek eredményeként a **41a** illetve **41b** származékokat állítottuk elő (7. ábra).



7. ábra

6. Az előállított karbolin származékok körét tovább bővítve, megismételtük a reakciót aromás elektrondús reakciópartnerként 2- illetve 1-naftolt, gyűrűs iminként pedig a **39a,b** karbolinokat alkalmazva. A várt termékeket közepes illetve jó termeléssel izoláltuk (55-82%).

Ezután a reakciót kiterjesztettük a **44a, 44b, 47a** és **47b** vegyületek előállítására, ahol nitrogén tartalmú naftol származékokból (6-kinolinol ill. 5-izokinolinol) indult ki a szintézis (8. ábra).



8. ábra

C. AZ ÉRTEKEZÉS ANYAGÁT KÉPEZŐ KÖZLEMÉNYEK

- I. István Szatmári, **Judit Sas**, Ferenc Fülöp
Catalyst-free coupling of indole derivatives with 3,4-dihydroisoquinoline and related compounds
Tetrahedron Lett., 2013, 54, 5069-5071. **IF: 2.391**
- II. **Judit Sas**, István Szatmári, Ferenc Fülöp
Selective *N*-alkylation of isoquinolines, benzazepines and thienopyridines with aromatic aldehydes and naphthols
Tetrahedron, 2015, 71, 7216-7221. **IF: 2.641**
- III. **Judit Sas**, István Szatmári, Ferenc Fülöp
One-pot α -arylation of β -carboline with indole and naphthol derivatives
Curr. Org. Synth., in press **IF: 2.117**
- IV. István Szatmári, **Judit Sas**, Ferenc Fülöp
C-3 functionalization of indole derivatives with isoquinolines
Curr. Org. Chem., submitted

D. AZ ÉRTEKEZÉSEL KAPCSOLATOS ELŐADÁSOK

- I. **Sas Judit**
Új indolilizokinolin- és indolilbenzazepin-származékok szintézise
XXXV. Kémiai Előadói Napok
Szeged, 2012. október 29-31. Absztr.: 205.
- II. **Sas Judit**, Szatmári István, Fülöp Ferenc
Új indolilizokinolin-, indolilbenzazepin- és indoliltienopiridin-származékok szintézise
MTA Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése
Balatonszemes, 2013. június 5-7.
- III. **Judit Sas**, István Szatmári and Ferenc Fülöp
Catalyst-free coupling of indole derivatives with 3,4-dihydroisoquinoline and related compounds
15th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry
1-5th September, 2013 Olomouc, Czech Republic, Abstr.: PO-1
- IV. **Judit Sas**, István Szatmári and Ferenc Fülöp
Catalyst-free coupling of partially unsaturated β -carboline with indole and naphthol derivatives
15th Tetrahedron Symposium, Challenges in Bioorganic and Organic Medicinal Chemistry
24-27th June, 2014 London, UK, Abstr.: P2.35

